

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000222

International filing date: 02 February 2005 (02.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR  
Number: 0400964  
Filing date: 02 February 2004 (02.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 08 April 2005 (08.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 03 FEV. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M+Leuc', enclosed within a large, stylized oval loop.

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*02

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 010801

<b>Remise des pièces</b> DATE <b>2 FEV 2004</b> LIEU <b>75 INPI PARIS 34 SP</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0400964</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>2 FEV 2004</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  <b>BRESE-MAJEROWICZ</b> <b>3 avenue de l'Opéra</b> <b>75001 PARIS</b>	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> 35713/FR			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  INHIBITEURS DE L'ANGIOGENESE, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES LIEES A UNE DEREGULATION DE L'ANGIOGENESE			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		SYNT:EM	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	Allée Charles Babbage Parc Scientifique Georges Besse	
	Code postal et ville	3 0 9 0 0 NÎMES	
	Pays	France	
Nationalité		France	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page


**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**
**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 2/2

**BR2**

REMISE DES PIÈCES DATE <b>2 FEV 2004</b> LIEU <b>75 INPI PARIS 34 SP</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0400964</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 @ W / 010801
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		35713/FR	
<b>6 MANDATAIRE</b> <i>(s'il y a lieu)</i>			
Nom		MAJEROWICZ	
Prénom		Marc	
Cabinet ou Société		BREESE-MAJEROWICZ	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	3 avenue de l'Opéra	
	Code postal et ville	75 001 Paris	
	Pays	France	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 77	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 78	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		office@breesse.fr	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance <i>(en deux versements)</i>		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention <i>(joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence)</i> : AG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  MAJEROWICZ Marc  960703		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

INHIBITEURS DE L'ANGIOGENESE, COMPOSITIONS LES  
CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DES  
MALADIES LIEES A UNE DEREGLATION DE L'ANGIOGENESE.

5 La présente invention se rapporte au domaine du  
traitement des maladies liées à une dérégulation de  
l'angiogenèse telles que les cancers, l'artériosclérose et  
le diabète. L'invention concerne des inhibiteurs de  
10 l'angiogenèse particuliers capables d'interférer avec les  
différentes interactions de TAL-1 susceptibles d'être  
conjugués à des vecteurs tels que des peptides, des  
particules (liposomes, nanoparticules, etc.) et des  
polymères. L'invention concerne également une composition  
pharmaceutique contenant de tels inhibiteurs et leur  
15 utilisation pour le traitement de maladies liées à  
l'angiogenèse, tout particulièrement pour le traitement des  
cancers, de l'artériosclérose et du diabète.

20 L'angiogenèse, processus de remodelage des  
capillaires préexistants, conduit à la formation de  
nouveaux vaisseaux [Riseau, Nature 386 ; 671 (1997)]. Dans  
des conditions physiologiques, l'angiogenèse est  
étroitement régulée sous le contrôle d'une balance locale  
entre facteurs stimulateurs (angiogéniques) et inhibiteurs  
25 (angiostatiques). Chez l'adulte, la plupart des cellules de  
l'endothélium (plus de 99 %) sont à l'état quiescent. En  
réponse à un signal angiogénique, les cellules  
endothéliales (CEs) sortent de leur dormance et deviennent  
"activées" pour enclencher un programme d'angiogenèse. Ce  
30 processus complexe inclut le mouvement des CEs pour sortir  
des capillaires et leur migration vers le site  
angiogénique, leur prolifération et leur différenciation  
pour former de nouveaux capillaires.

35 Une dérégulation de l'angiogenèse est observée dans  
certaines pathologies comme l'artériosclérose, le diabète

et les tumeurs [Carmeliet, Nat Med 6 ; 389 (2000)]. Quand les tumeurs atteignent une taille critique créant des conditions d'hypoxie, les cellules tumorales relarguent des cytokines, telles que VEGF ou bFGF, connues pour initier ou  
5 stimuler l'angiogenèse. L'angiogenèse, requise pour la croissance des tumeurs, est également un facteur majeur de propagation des cellules malignes dans l'organisme (métastases).

En dépit de progrès indéniables dans la lutte contre  
10 certains cancers, force est de reconnaître que globalement les cancers progressent et qu'ils constituent une cause majeure de mortalité. La découverte de nouveaux médicaments constitue une des priorités de la recherche médicale. Les progrès récents des connaissances scientifiques sur  
15 l'angiogenèse tumorale permettent de croire que le traitement fondé sur l'anti-angiogenèse offrirait une nouvelle modalité pour maîtriser la croissance tumorale chez les patients atteints de cancer.

Plusieurs stratégies anti-angiogéniques ont été  
20 développées pour inhiber la fonction de facteurs activateurs (VEGF ou bFGF), notamment avec des anticorps neutralisants dirigés contre la cytokine ou contre son récepteur. D'autres molécules anti-angiogéniques ont été dérivées d'inhibiteurs physiologiques présents dans le  
25 système hémostatique, comme le plasminogène (angiostatine), le collagène (endostatine) ou encore le fibrinogène (alphastatine) ; ces molécules inhibent l'adhésion des CES à la matrice extracellulaire requise pour leur morphogenèse.

Une autre stratégie très peu explorée à ce jour est  
30 de cibler directement les événements intracellulaires de la cellule endothéliale en réponse à des stimuli angiogéniques. Ainsi, la Demanderesse a montré que TAL-1, facteur de transcription de la famille basic-Helix-Loop-Helix (bHLH), module spécifiquement la réponse angiogénique  
35

des cellules endothéliales : il contrôle leurs propriétés de migration et stimule leur différenciation en capillaires [Lazrak et al., J Cell Sci sous presse (2004)]. Les expériences de recombinaison homologue chez la souris ont démontré que le gène *tal-1* est requis pour certaines étapes du développement hématopoïétique et vasculaire. Les embryons *tal-1*<sup>-/-</sup> (n'exprimant pas *tal-1*) présentent une angiogenèse défectueuse dans le sac vitellin qui semble refléter un défaut intrinsèque des cellules endothéliales [Visvader et al., Genes Dev 12 ; 473 (1998)]. Chez l'adulte, en dehors de certains progéniteurs hématopoïétiques de la moelle osseuse, la protéine TAL-1 est exprimée dans les petits vaisseaux en formation, mais pas dans l'endothélium mature quiescent [Kallianpur et al., Blood 83 ; 1200 (1994)]; de manière significative, un haut niveau d'expression de TAL-1 est observé dans la vasculature de tumeurs humaines [Chetty et al., J Pathol 181 ; 311 (1997)]. TAL-1 constitue donc un marqueur des CEs angiogéniques. De ce fait, nous avons ciblé TAL-1 pour inhiber l'angiogenèse.

La Demanderesse a développé de nouvelles molécules capables de bloquer spécifiquement l'activité de TAL-1 dans les cellules endothéliales. Le motif HLH de TAL-1 est requis pour toutes les activités du facteur TAL-1 connues à ce jour : fixation à l'ADN ou interaction avec d'autres facteurs nucléaires notamment E47 ou LMO 2 [Hsu et al., Proc. Natl. Acad. Sci 91 ; 3181 (1994) ; Vitelli et al., Mol Cell Biol 20 ; 5330 (2000)] (Figure 1). La Demanderesse a développé des inhibiteurs peptidiques capables d'entrer en compétition avec le domaine HLH de TAL-1. Ces inhibiteurs peptidiques ont été ensuite couplés à des vecteurs peptidiques pour permettre et/ou améliorer leur internalisation dans les cellules.

Les travaux et résultats concernant ces peptides vecteurs et leur utilisation comme vecteurs pour transporter des molécules actives ont été décrits dans la demande de brevet français N° 97/10297 déposée le 08 décembre 1997.

Dans les séquences peptidiques rapportées ci-après, les acides aminés sont représentés par leur code à une lettre, mais ils peuvent être aussi représentés par leur code à trois lettres selon la nomenclature ci-dessous.

A	Ala	alanine
C	Cys	cystéine
D	Asp	acide aspartique
E	Glu	acide glutamique
F	Phe	phénylalanine
G	Gly	glycine
H	His	histidine
I	Ile	isoleucine
K	Lys	lysine
L	Leu	leucine
M	Met	méthionine
N	Asn	asparagine
P	Pro	proline
Q	Gln	glutamine
R	Arg	arginine
S	Ser	sérine
T	Thr	thréonine
V	Val	valine
W	Trp	tryptophane
Y	Tyr	tyrosine

La présente invention a donc pour objet un inhibiteur peptidique capable d'interférer avec le domaine HLH de TAL-1, comprenant au moins 10 acides aminés successifs et, de préférence, au moins 15 acides aminés successifs du domaine HLH de TAL-1 de séquence :

QQNVNGAFAELRKLIPTHTPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA

correspondant à la SEQ ID No. 1 dans le listage de séquences en annexe ou une séquence équivalente.

Par « séquence équivalente », on entend la séquence d'un variant connu du domaine HLH de TAL-1 mais aussi une séquence présentant un ou plusieurs substitutions, délétions et/ou additions d'acides aminés par rapport à la séquence SEQ ID No. 1, lesdites substitutions, délétions et/ou additions d'acides aminés ne modifiant pas les activités du facteur TAL-1 ainsi obtenu comme sa fixation à l'ADN ou son interaction avec d'autres facteurs nucléaires notamment E47 ou LMO 2. L'homme du métier connaît différentes techniques pour vérifier les activités du facteur de transcription TAL-1 ainsi obtenu. De plus, dans le cadre de la présente invention, on entend par « séquence équivalent », des peptides qui présentent une modification post-traductionnelle et/ou une modification chimique en particulier une glycosylation, une amidation, une acylation, une acétylation, une méthylation ainsi que les peptides qui portent un groupement protecteur. Les dérivés des peptides de l'invention peuvent également être ceux dont un ou plusieurs acides aminés sont des énantiomères, des diastéréoisomères, des acides aminés naturels de conformation D, des acides aminés rares notamment l'hydroxyproline, l'hydroxylysine, l'allo-hydroxylysine, la 6-N-méthyllysine, la N-éthylglycine, la N-méthylglycine, la N-éthylasparagine, l'allo-isoleucine, la N-méthylisoleucine, la N-méthylvaline, la pyroglutamine, l'acide aminobutyrique et les acides aminés synthétiques

notamment l'ornithine, la norleucine, la norvaline, la cyclohexyl-alanine et les oméga-acides aminés. Les dérivés couvrent également les rétropeptides et les rétro-inverso-peptides, de même que les peptides dont la chaîne latérale d'un ou plusieurs des acides aminés est substituée par des groupements qui ne modifient pas l'activité antimicrobienne des peptides de l'invention.

De préférence, l'inhibiteur peptidique objet de la présente invention est choisi parmi le composé 1 de séquence : QQNVNGAFAELRKLIPTHTPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA (SEQ ID No. 1 dans la liste de séquences en annexe), le composé 2 de séquence : VRRIFTNSRERWRQQNVNGAFAELRKLI (SEQ ID No. 2 dans la liste de séquences en annexe) et le composé 3 de séquence : PTHPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA (SEQ ID No. 3 dans la liste de séquences en annexe) ou une séquence équivalente auxdites séquences. Ainsi, l'inhibiteur de la présente invention comprend une séquence choisie parmi les séquences suivantes :

- QQNVNGAFAELRKLIPTHTPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA (SEQ ID No. 1 dans la liste de séquences en annexe),
  - VRRIFTNSRERWRQQNVNGAFAELRKLI (SEQ ID No. 2 dans la liste de séquences en annexe) et
  - PTHPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA (SEQ ID No. 3 dans la liste de séquences en annexe)
- ou une séquence équivalente auxdites séquences.

Dans une forme de mise en œuvre préférée, l'inhibiteur peptidique objet de la présente invention est associé à un vecteur. De façon avantageuse, ce vecteur est capable d'augmenter le transport dudit inhibiteur dans les cellules et organes cibles.

L'homme du métier connaît différents types de vecteurs peptidiques utilisables dans le cadre de la présente invention. Ainsi, à titre d'exemples et de façon

non-limitative, le vecteur est choisi, parmi le groupe comprenant :

- un peptide linéaire dérivé de protégrines ou de tachyplésines [brevet français N° 97/10297],

- un peptide linéaire comprenant un domaine de transduction tels que les domaines de transduction de la protéine Tat de HIV-1 [Fawell et al., Proc. Natl. Acad. Sci 91 ; 664 (1994) ; Schwarze et al., Science 285 ; 1569 (1999)] et les domaines de transduction dérivés de la troisième hélice d'Antennapedia [Derossi et al., J. Biol. Chem 269, 10444 (1994) ; Brevet US 5888762].

- des particules comme les liposomes [Dass and Su.(2001) Drug Deliv. 8:191-213] ou des nanoparticules [Panyam and Labhasetwar (2003) Adv Drug Deliv Rev. 55:329-47 ; Douglas et al. (1987) Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 3:233-61],

- des polymères tels que le polyéthylène glycol (PEG) [Greenwald et al. (2003) Adv Drug Deliv Rev. 55:217-50].

L'invention envisage tout particulièrement comme peptide linéaire dérivé de Protégrines, un peptide qui répond à la formule (I) suivante :

BX(X ou B)BXXXXBBBXXXXXXXXB (I)

et comme peptide linéaire dérivé de Tachyplésines, un peptide qui répond à la formule (II) suivante :

(B ou X)XXXBXXXBXXXXBBXB (II),

dans lesquelles :

- les groupes B, identiques ou différents, représentent un résidu d'acide aminé dont la chaîne latérale porte un groupement basique, et

- les groupes X, identiques ou différents, représentent un résidu d'acide aminé aliphatique ou aromatique

ou un fragment de ceux-ci constitué d'une séquence d'au moins 5 et de préférence d'au moins 7 acides aminés successifs des peptides de formules (I) ou (II).

La présente invention concerne également l'utilisation d'un vecteur tel que défini précédemment pour vectoriser dans les cellules, les tissus et/ou les organes un inhibiteur peptidique tel que défini précédemment.

La liaison entre l'inhibiteur peptidique de Tal-1 capable d'interférer avec les différentes interactions de TAL-1 et du vecteur est choisie parmi une liaison covalente, une liaison hydrophobe, une liaison ionique, une liaison clivable ou une liaison non clivable dans les milieux physiologiques ou à l'intérieur des cellules.

Cette liaison peut être directe ou indirecte par l'intermédiaire d'un bras de liaison (linker) et effectuée au moyen d'un groupe fonctionnel naturellement présent ou introduit soit sur le vecteur, soit sur l'inhibiteur, soit sur les deux. Ce bras de liaison, s'il est présent, doit être acceptable compte tenu de la nature chimique et de l'encombrement tant du vecteur que de l'inhibiteur. On peut citer, à titre d'exemple et de façon non-limitative, des linkers contenant des groupements alkyle, aryle, aralkyle ou peptidique, des esters, aldéhydes ou acides d'alkyle, aryle ou aralkyle, des groupements anhydrides, sulfhydriles, ou carboxyles tels que les dérivés de l'acide maleymil benzoïque, de l'acide maleymil propionique et des dérivés succynimidyle, des groupes dérivés du bromure ou chlorure de cyanogène, carbonyldiimidazole, des esters de succinimide ou des halogénures sulphoniques.

Comme groupes fonctionnels, on peut citer : -OH, -SH, -COOH, ou -NH<sub>2</sub>. Ainsi, l'inhibiteur peut être lié par des

liaisons covalentes au niveau des extrémités N-terminale ou C-terminale ou bien au niveau des chaînes latérales du peptide vecteur.

Un type de liaison préféré entre l'inhibiteur de l'angiogenèse et le vecteur implique au moins un pont dissulfure.

De façon particulièrement avantageuse, l'inhibiteur de la présente invention est choisi parmi les deux composés suivants :

- composé 4 :



- composé 5 :



La présente invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant comme principe actif au moins un inhibiteur peptidique tel que défini précédemment, avantageusement associé dans ladite composition à un véhicule acceptable.

De préférence, ladite composition pharmaceutique se présente sous une forme appropriée pour une administration par voie parentérale, par voie orale, par voie rectale, par voie nasale, par voie transdermique, par voie pulmonaire ou par voie centrale. Par « véhicule », on entend selon la présente invention, toute substance qui est ajoutée à l'inhibiteur de l'invention pour favoriser son transport, éviter sa dégradation substantielle dans ladite composition et préserver ses propriétés inhibitrices. Le véhicule est choisi en fonction du type d'application listé ci-dessus de la composition.

La présente invention a aussi pour objet une méthode de traitement des maladies liées à une dérégulation de l'angiogenèse comme les cancers, l'artériosclérose et le diabète, consistant à administrer à un sujet souffrant d'une telle maladie une quantité efficace d'un inhibiteur ou d'une composition tels que décrits précédemment.

L'invention concerne encore l'utilisation d'un inhibiteur ou d'une composition tels que décrits précédemment pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies liées à l'angiogenèse, et plus particulièrement des maladies liées à une dérégulation de l'angiogenèse, et de préférence au traitement des cancers, de l'artériosclérose et du diabète.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent concernant la préparation d'un composé constitué d'un inhibiteur de TAL-1 et d'un peptide vecteur. Il sera fait référence aux dessins en annexe dans lesquels :

- la figure 1 représente schématiquement la représentation du dimère HLH.

- la figure 2 illustre l'inhibition de l'interaction de TAL-1 et E47 *in vitro* par les différents inhibiteurs.

- la figure 3 illustre l'inhibition de l'interaction de TAL-1 et E47 *in vitro* par l'inhibiteur couplé à un peptide vecteur,

- la figure 4 illustre l'effet des composés sur la survie des cellules endothéliales HUVEC.

#### I - Synthèse Chimique.

##### 1) Synthèse des inhibiteurs de TAL-1 libres et vectorisés.

Les peptides ont été assemblés sur phase solide selon une stratégie Fmoc/tu, clivés et déprotégés par l'acide trifluoroacétique, puis purifiés par chromatographie haute pression préparative en phase inverse et lyophilisés. leur pureté (>95%) et leur identité ont été confirmées par HPLC analytique et par spectrométrie de masse. Séquence des peptides : SynB3 (H-RRLSYSRRRF-NH<sub>2</sub> ; 1394.8 Da, SEQ ID No. 7 dans la liste de séquences en annexe), SynB4 (H-AWSFRVSYRGISYRRSR-NH<sub>2</sub> ; 2145,1 Da, SEQ ID No. 6 dans la liste de séquences en annexe), Tal-HLH (H-QQNVNGAFAELRKLIPTHTPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA-NH<sub>2</sub>, SEQ ID No. 1 dans la liste de séquences en annexe)

## 2) Couplage des inhibiteurs sur les peptides vecteurs.

Activation des vecteurs : Les peptides vecteurs SynB3 et SynB4 ont été traités par SPDP (N-Succinimidyl 3-(2-Pyridylthio)propionate) dans Diméthylformamide (DMF) en présence de DIEA (Diisopropylethylamine). Les peptides résultants (2-Pyridylthio)propionyl-SynB3 (1591.8 Da) et (2-Pyridylthio)propionyl-SynB4 (2342.1 Da) ont été purifiés par HPLC et lyophilisés.

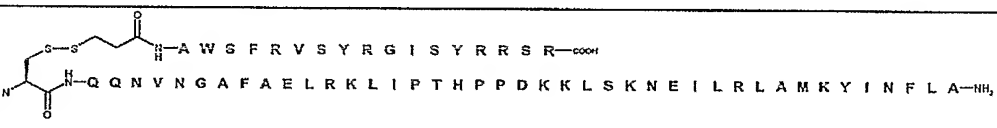

Préparation des conjugués : Chaque peptide vecteur activé (2-Pyridylthio)propionyl-SynBx (1eq) a été solubilisé avec C-TalHLH (1eq) dans DMF, en présence de DIEA de façon à former un pont dissulfure entre la chaîne latérale de la Cystéine de C-TalHLH (composé Tal-HLH synthétisé avec une cystéine en plus) et le 3-Mercapto-propionate porté par le vecteur. Les conjugués résultants (Tal-HLH-SynB3 ; 6303 Da et Tal-HLH-SynB4 ; 7052.6 Da) ont été précipités par addition d'éther, puis purifiés par HPLC et lyophilisés. Le contrôle de qualité par HPLC analytique à 220 nm et par spectrométrie de masse MALDI-TOF a confirmé les masses molaires et a déterminé une pureté supérieure à 96%.

## II - Composés testés.

Les composés testés sont présentés dans le tableau 1 ci-après.

5

Tableau 1

Composé	Nom	Séquence
1	Tal-HLH	QQNVNGAFAELRKLIPTHTPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA (SEQ ID No. 1 dans la liste de séquences en annexe)
2	Tal-hel 1rb	VRRIFTNSRERWRQQNVNGAFAELRKLI (SEQ ID No. 2 dans la liste de séquences en annexe)
3	Tal-hel 2b	PTHPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA (SEQ ID No. 3 dans la liste de séquences en annexe)
4	TalHLH-SynB4	 (SEQ ID No. 4 dans la liste de séquences en annexe)
5	TalHLH-SynB3	 (SEQ ID No. 5 dans la liste de séquence en annexe)
6	SynB4	AWSFRVSYRGISYRRSR (SEQ ID No. 6 dans la liste de séquence en annexe)
7	SynB3	RRLSYSRRRF (SEQ ID No. 7 dans la liste de séquence en annexe)

### 1) Test de traduction/immunoprécipitation.

Les deux protéines TAL-1 et E47 sont co-traduites *in vitro* en utilisant des plasmides permettant la transcription et la traduction des séquences codantes dans le système TNT-T7-coupled Reticulocyte Lysate, selon les conditions proposées par le fournisseur (Promega). La traduction est réalisée en présence de méthionine S<sup>35</sup>, avec addition ou non de peptides dissous dans une solution d'urée 2M. Une aliquote (1 µl) de chaque traduction est contrôlée par électrophorèse et autoradiographie du gel ;

10

15

l'addition de peptide jusqu'à 0.7  $\mu$ g dans le lysat de réticulocyte (volume final 25  $\mu$ l) n'affecte pas l'efficacité de la traduction des deux protéines.

Après une incubation de 30 min à 37°C, les produits de traduction sont immunoprécipités par un mélange d'anticorps monoclonaux anti-TAL-1 (BTL 73 + 2TL 136 ; [Pulford et al., Blood 85 ; 675 (1995)] ) puis analysés par électrophorèse et autoradiographie du gel. On quantifie l'interaction TAL-1-E47 pour chaque point en calculant le ratio E47/TAL-1 obtenu d'après le scan de l'autoradiographie ; l'intensité de la bande correspondant à TAL-1 sert ici de normalisation dans tous les puits. L'interaction en absence de peptide est arbitrairement établie à 100 %.

## 2) Test de cytotoxicité.

Les cellules hématopoïétiques K562 ont été obtenues commercialement auprès de l'ATCC. Les cellules sont ensemencées à environ  $10^4$  cellules par puits, 24 h avant l'addition des produits. Elles sont alors à 60-80% de confluence le jour de l'expérience. Les cellules sont maintenues en culture à 37°C dans une atmosphère à 95% d'humidité et 5% de CO<sub>2</sub> dans un milieu OptiMem®.

Les cellules sont incubées soit avec les composés à des concentrations croissantes pendant 48 heures. A la fin du temps de culture, le MTT (3-(4,5-diméthylthiazole-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium bromure) est rajouté dans les puits et les plaques de culture sont ensuite incubées pendant 4 heures dans l'étuve. Le dépôt cristallin de formazan résultant est alors dissous par addition de 200  $\mu$ l de DMF/SDS. La densité optique (DO) est mesurée à 550 nm (référence 630 nm) en utilisant un lecteur de microplaques.

La représentation graphique des pourcentages de DO des puits traités en fonction de la concentration de produits permet de déterminer la DL<sub>50</sub>. Celle-ci correspond

à la concentration du produit inhibant 50% de la croissance.

### 3) Test de survie des cellules endothéliales.

Les cellules endothéliales humaines dérivées de la veine du cordon ombilical, HUVEC, (Clonetics) sont cultivées sur boîtes coatées avec de la gélatine dans du milieu EBM-2 complet (Clonetics) supplémenté de 10 % de sérum de veau fœtal décomplémenté. Les cellules sont utilisées entre les passages 3 et 5. Les cellules ECV 304 (obtenues auprès de l'ATCC) sont cultivées en DMEM avec 10 % de sérum de veau fœtal décomplémenté.

Les cellules sont décollées à la trypsine et suspendues dans un milieu sans sérum (OptiMEM, Invitrogen). Environ  $8 \times 10^3$  cellules dans 200  $\mu$ l sont incubées pendant 20 min en présence de différentes concentrations de peptides, centrifugées, puisensemencées en milieu EBM2 complet dans des puits (plaque 48 puits) coatés avec du collagène I. Après 24 heures dans l'étuve, la survie cellulaire est estimée par un test MTT, réalisé selon les recommandations du fournisseur (Sigma).

### III - Résultats.

#### 1) Effet des peptides inhibiteurs sur l'interaction de TAL-1/E47 *in vitro*.

Nous avons choisi de tester si les composés décrits dans le Tableau 1 (Composés 1, 2 et 3) pouvaient affecter la formation des hétéro dimères TAL-1-E47, médiée par le domaine HLH des deux protéines. Le composé 1 contient tout le domaine HLH de TAL-1 soit l'hélice 1- boucle-hélice 2 ; le composé 2 comprend la région basique et l'hélice 1 ; le composé 3 contient la boucle et l'hélice 2 (voir figure 1).

Nous avons utilisé un test de co-immunoprécipitation de TAL-1 et E47 traduites *in vitro* par des anticorps dirigés contre l'une des protéines.

Nos expériences montrent que le composé Tal-HLH entier (composé 1) inhibe efficacement l'interaction de TAL-1 avec E47 et de façon dose-dépendante (50 à 60% d'inhibition avec 0.2  $\mu$ g ; 90 à 100% avec 0.5  $\mu$ g) (Figure 2 A et B). Les deux autres peptides inhibiteurs (composés 2 et 3) ont un plus faible pouvoir inhibiteur ne dépassant pas 50% dans les plus fortes concentrations (Figure 2A). Nous avons donc choisi d'utiliser le peptide inhibiteur Tal-HLH (composé 1) pour la suite des expériences.

## 2) Effet des peptides inhibiteurs couplés avec des peptides vecteurs sur l'interaction de TAL-1/E47 *in vitro*.

Nous avons voulu savoir si la vectorisation ou le couplage du peptide inhibiteur Tal-HLH ne modifiait pas son effet inhibiteur sur l'interaction de TAL-1 *in vitro* avec E47. L'inhibiteur a été couplé à deux peptides vecteurs (SynB3 et SynB4) via une liaison dissulfure (composés 5 et 4, respectivement). Ces deux peptides vecteurs ont la propriété d'augmenter le transport des molécules à travers les membranes cellulaires. Les résultats présentés dans la figure 3 confirment que la vectorisation du peptide inhibiteur Tal-HLH ne modifie pas son effet inhibiteur. De manière intéressante, l'inhibiteur couplé au vecteur SynB3 (composé 5) s'est révélé plus actif que l'inhibiteur Tal-HLH (composé 1).

## 3) Effet des peptides inhibiteurs couplés sur les cellules hématopoïétiques.

Dans un premier temps, l'effet de l'inhibiteur vectorisé a été étudié sur une lignée hématopoïétique (K562) dont la survie requiert l'activité de TAL-1. La lignée hématopoïétique T (H9) a été utilisée comme contrôle car sa croissance est indépendante de TAL-1. Ces deux lignées leucémiques peuvent survivre plusieurs jours en l'absence de facteurs de croissance, ce qui permet de

tester l'effet des peptides dans un milieu dépourvu de sérum.

Comme attendu, aucune différence significative n'a été observée dans les cellules H9 (TAL-1 négative), selon que le peptide Tal-HLH est vectorisé ou non (résultats non montrés). Par contre, le peptide Tal-HLH a un effet cytotoxique plus élevé sur les cellules K562 (nécessitant l'activité de TAL-1) lorsqu'il est vectorisé (Tableau 2). En effet la DL50, qui correspond à la concentration du produit inhibant 50% de la croissance, est deux fois plus faible pour l'inhibiteur vectorisé (composé 4) que pour l'inhibiteur seul (composé 1).

Tableau 2

Composé	nom	DL 50 (mM)
Composé 1	Tal-HLH	11.5
Composé 4	TalHLH-SynB4	5.7
Composé 6	SynB4	12.3

Ces résultats constituent une première validation que le peptide Tal-HLH vectorisé (Composé 4) est capable d'inhiber spécifiquement l'activité de TAL-1 dans les cellules.

4) Effet des peptides inhibiteurs couplés sur la survie des cellules endothéliales.

Nous avons également étudié les effets de l'inhibiteur libre et vectorisé sur la survie des cellules endothéliales. La figure 4 montre que le composé 1 n'a aucun effet sur la survie des cellules HUVEC. Par contre, une fois couplé (composés 4 et 5) il affecte spécifiquement la survie des cellules HUVECs et de façon dose-dépendante. Le couplage du produit par un peptide vecteur était important pour avoir un effet sur la survie car l'addition

simultanée de l'inhibiteur et du peptide vecteur non-couplés n'avait aucun effet. Dans les cellules ECV 304, utilisées comme contrôle négatif, les composés ont induit une toxicité cellulaire non spécifique qu'ils soient couplés ou non-couplés (résultats non montrés).

Ces expériences démontrent l'effet spécifique de l'inhibiteur de TAL-1 lorsqu'il pénètre dans les cellules endothéliales grâce au vecteur peptidique.

## REVENDICATIONS

1) Inhibiteur peptidique capable d'interférer avec le domaine HLH de TAL-1, comprenant au moins 10 acides aminés successifs et, de préférence, au moins 15 acides aminés successifs du domaine HLH de TAL-1 de séquence :

QQNVNGAFAELRKLIPTHTPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA

correspondant à la SEQ ID No. 1 dans le listage de séquences en annexe ou une séquence équivalente.

2) Inhibiteur peptidique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend une séquence choisie parmi les séquences suivantes :

- QQNVNGAFAELRKLIPTHTPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA (SEQ ID No. 1 dans la liste de séquences en annexe),

- VRRIFTNSRERWRQQNVNGAFAELRKLI (SEQ ID No. 2 dans la liste de séquences en annexe) et

- PTHPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA (SEQ ID No. 3 dans la liste de séquences en annexe)

ou une séquence équivalente auxdites séquences.

3) Inhibiteur peptidique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est associé à un vecteur.

4) Inhibiteur peptidique selon la revendication 3, caractérisé en ce que ledit vecteur est choisi, parmi le groupe comprenant :

- un peptide linéaire dérivé de protégrines ou de tachyplésines,

- un peptide linéaire comprenant un domaine de transduction tels que les domaines de transduction de la protéine Tat de HIV-1 et les domaines de transduction dérivés de la troisième hélice d'Antennapedia,

## REVENDICATIONS

1) Molécule peptidique capable d'interférer avec le domaine HLH de TAL-1, comprenant au moins 10 acides aminés successifs et, de préférence, au moins 15 acides aminés successifs du domaine HLH de TAL-1 de séquence :

QQNVNGAFAELRKLIPTHTPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA

correspondant à la SEQ ID No. 1 dans le listage de séquences en annexe ou une séquence équivalente.

2) Molécule peptidique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence choisie parmi les séquences suivantes :

- QQNVNGAFAELRKLIPTHTPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA (SEQ ID No. 1 dans la liste de séquences en annexe),

- VRRIFTNSRERWRQQNVNGAFAELRKLI (SEQ ID No. 2 dans la liste de séquences en annexe) et

- PTHPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA (SEQ ID No. 3 dans la liste de séquences en annexe)

ou une séquence équivalente auxdites séquences.

3) Molécule peptidique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle est associée à un vecteur.

4) Molécule peptidique selon la revendication 3, caractérisée en ce que ledit vecteur est choisi, parmi le groupe comprenant :

- un peptide linéaire dérivé de protégrines ou de tachyplésines,

- un peptide linéaire comprenant un domaine de transduction tels que les domaines de transduction de la protéine Tat de HIV-1 et les domaines de transduction dérivés de la troisième hélice d'Antennapedia,

- des particules comme les liposomes,
- des polymères tels que le polyéthylène glycol (PEG).

5            5) Inhibiteur peptidique selon l'une quelconque des revendications 3 ou 4, caractérisé en ce que ledit vecteur est un peptide linéaire dérivé de Protégrines, répondant à la formule (I) suivante :

BX(X ou B)BXXXXBBBXXXXXXB (I)

10            - ou - un peptide linéaire dérivé de Tachyplésines, répondant à la formule (II) suivante :

(B ou X)XXXBXXXBXXXXBBXB (II),

dans lesquelles :

15            - les groupes B, identiques ou différents, représentent un résidu d'acide aminé dont la chaîne latérale porte un groupement basique, et

             - les groupes X, identiques ou différents, représentent un résidu d'acide aminé aliphatique ou aromatique

20            ou un fragment de ceux-ci constitué d'une séquence d'au moins 5 et de préférence d'au moins 7 acides aminés successifs des peptides de formules (I) ou (II).

25            6) Inhibiteur peptidique selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisé en ce que la liaison entre ledit inhibiteur et ledit vecteur est choisie parmi une liaison covalente, une liaison hydrophobe, une liaison ionique, une liaison clivable ou une liaison non clivable dans les milieux physiologiques ou à l'intérieur des

30            cellules.

35            7) Inhibiteur peptidique selon la revendication 6, caractérisé en ce que ladite liaison peut être directe ou indirecte par l'intermédiaire d'un bras de liaison (linker) et effectuée au moyen d'un groupe fonctionnel naturellement

- des particules comme les liposomes,
- des polymères tels que le polyéthylène glycol (PEG).

5            5) Molécule peptidique selon l'une quelconque des revendications 3 ou 4, caractérisée en ce que ledit vecteur est un peptide linéaire dérivé de Protégrines, répondant à la formule (I) suivante :

BX(X ou B)BXXXXBBBXXXXXXB (I)

10           ou un peptide linéaire dérivé de Tachyplésines, répondant à la formule (II) suivante :

(B ou X)XXXBXXXBXXXXBBXB (II),

dans lesquelles :

15           - les groupes B, identiques ou différents, représentent un résidu d'acide aminé dont la chaîne latérale porte un groupement basique, et

- les groupes X, identiques ou différents, représentent un résidu d'acide aminé aliphatique ou aromatique

20           ou un fragment de ceux-ci constitué d'une séquence d'au moins 5 et de préférence d'au moins 7 acides aminés successifs des peptides de formules (I) ou (II).

25           6) Molécule peptidique selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisée en ce que la liaison entre ladite molécule et ledit vecteur est choisie parmi une liaison covalente, une liaison hydrophobe, une liaison ionique, une liaison clivable ou une liaison non clivable dans les milieux physiologiques ou à l'intérieur des

30           cellules.

35           7) Molécule peptidique selon la revendication 6, caractérisée en ce que ladite liaison peut être directe ou indirecte par l'intermédiaire d'un bras de liaison (linker) et effectuée au moyen d'un groupe fonctionnel naturellement

8) Inhibiteur peptidique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les deux composés suivants :

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-N-A W S F R V S Y R G I S Y R R S R-OOH} \\ | \\ \text{N} \quad \text{C=O} \quad \text{N-Q Q N V N G A F A E L R K L I P T H P P D K K L S K N E I L R L A M K Y I N F L A-NH}_2 \end{array}$$
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-NH-RR LSY SRRRF-NH}_2 \\ | \\ \text{N} \quad \text{C(=O)-NH-Q QNVNGAFAELRKLIPTHPPDKKLSKNEILRLAMKYINFLA-NH}_2 \end{array}$$

10) Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une administration par voie parentérale, par voie orale, par voie rectale, par voie nasale, par voie transdermique, par voie pulmonaire ou par voie centrale.

11) Utilisation d'un inhibiteur selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou d'une composition selon l'une quelconque des revendications 9 ou 10, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies liées à l'angiogenèse et, de préférence, au traitement des cancers, de l'artériosclérose et du diabète.

5 revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est  
choisie parmi les deux composés suivants :

NC(=O)C1=NC(=O)NC(C1)SSCC(=O)N[AWSFRVSYRGISYRRSR]C(=O)O
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-NH-RR L S Y S R R R F-NH}_2 \\ | \\ \text{N} \quad \text{C}=\text{N-Q Q N V N G A F A E L R K L I P T H P P D K K L S K N E I L R L A M K Y I N F L A-NH}_2 \end{array}$$

15

20

25

présent ou introduit soit sur le vecteur, soit sur la molécule peptidique, soit sur les deux.

8) Molécule peptidique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est choisie parmi les deux composés suivants :

- composé 4 :



- composé 5 :



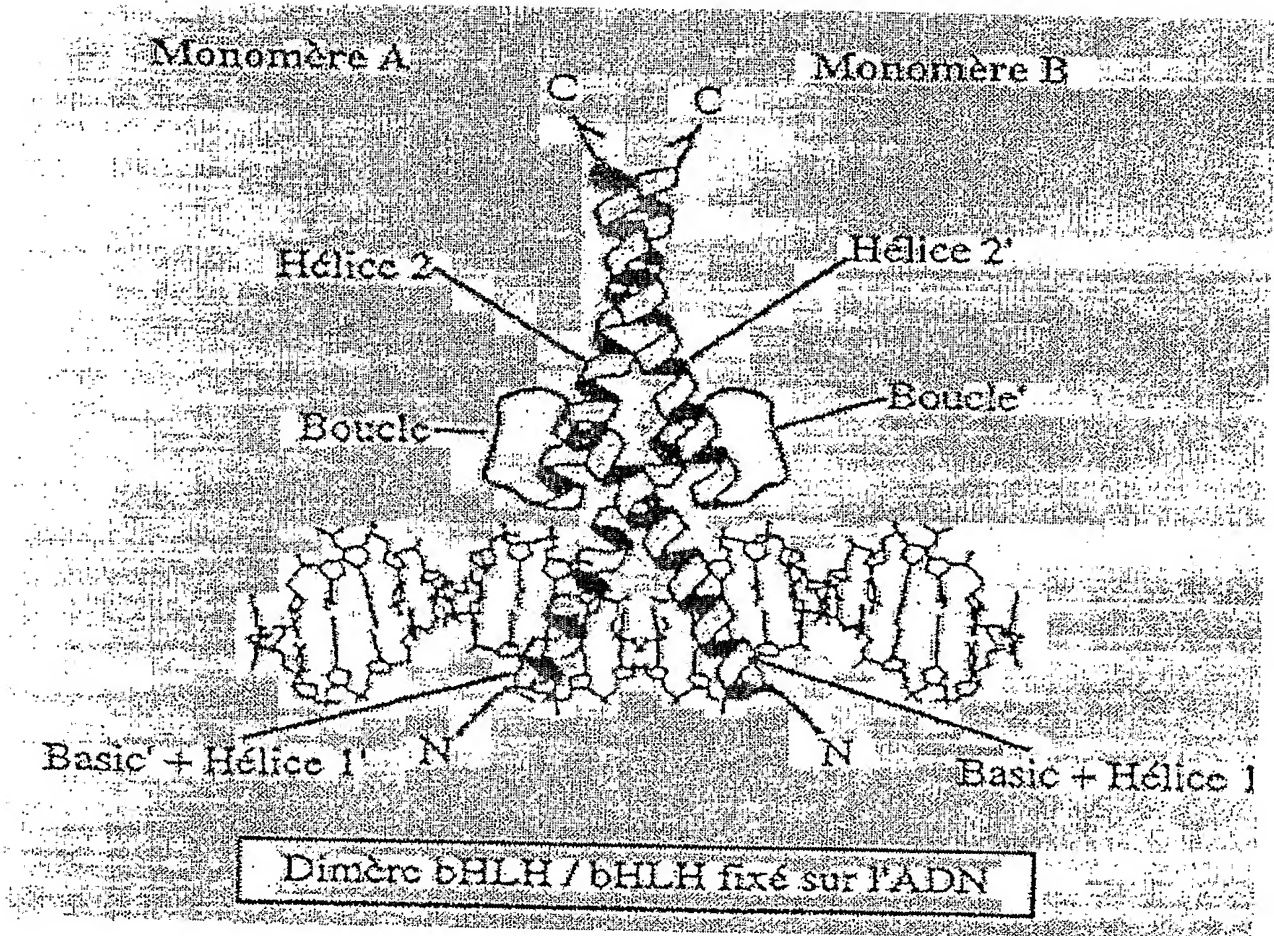
9) Composition pharmaceutique comprenant comme principe actif au moins une molécule peptidique selon l'une quelconque des revendications précédentes, avantageusement associée dans ladite composition à un véhicule acceptable.

10) Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une administration par voie parentérale, par voie orale, par voie rectale, par voie nasale, par voie transdermique, par voie pulmonaire ou par voie centrale.

11) Utilisation d'une molécule peptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou d'une composition selon l'une quelconque des revendications 9 ou 10, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies liées à l'angiogenèse et, de préférence, au traitement des cancers, de l'artériosclérose et du diabète.

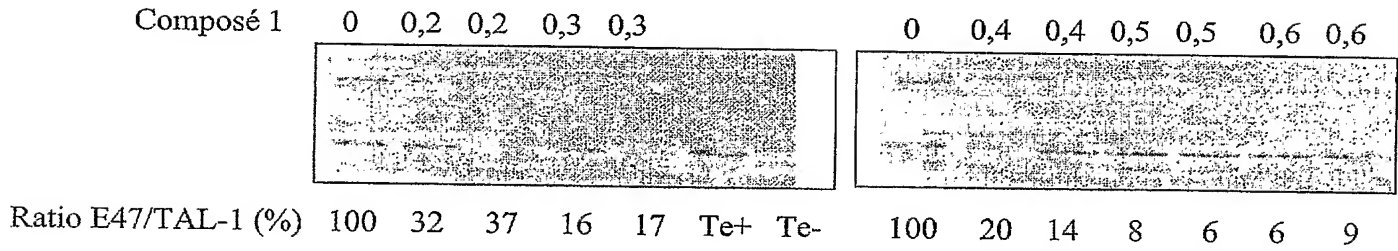
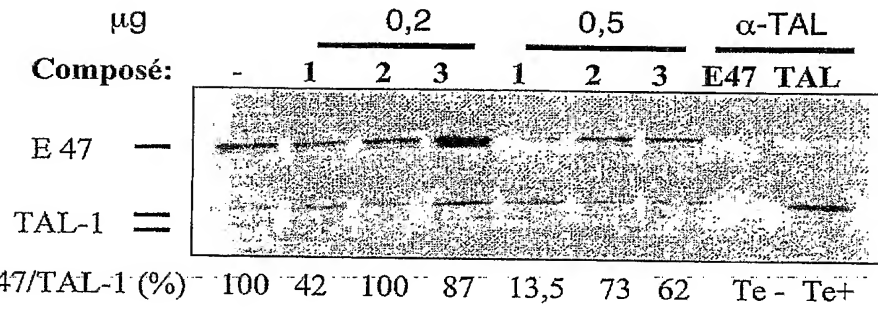
1/4

Figure 1



2/4

Figure 2



3/4

Figure 3

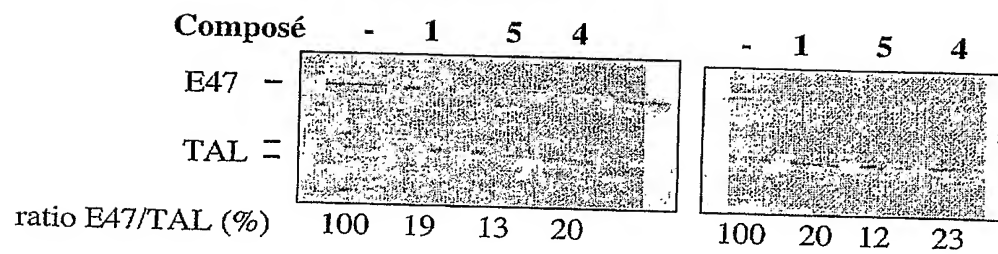
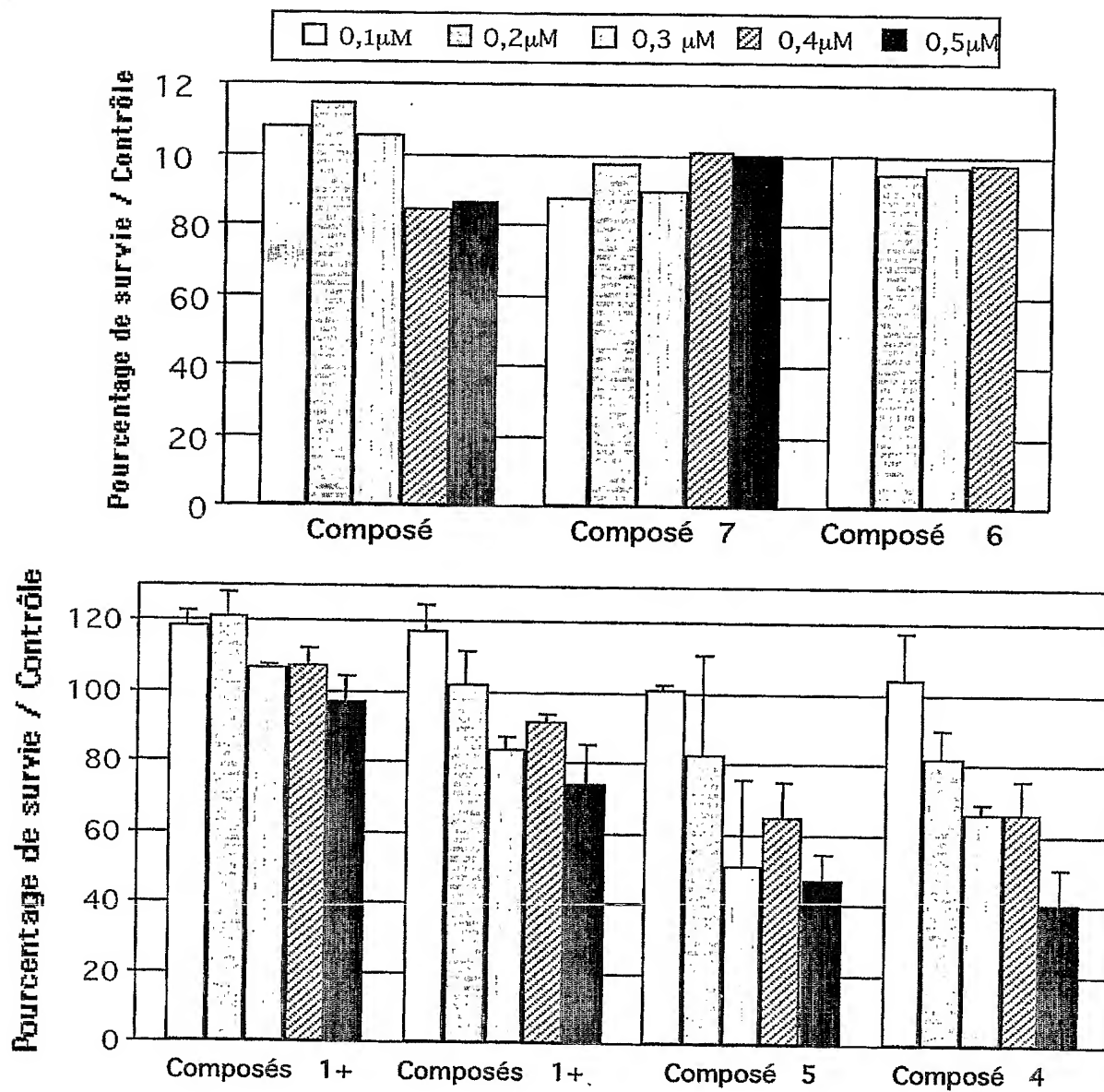


Figure 4



## SEQUENCE LISTING

<110> SYNT:EM

<120> Inhibiteurs de l'angiogenèse, compositions les contenant et leur utilisation pour le traitement des maladies liées à une dérégulation de l'angiogenèse

<130> 35713/FR

<140> FR04/XXXXXX

<141> 2004-02-02

<160> 7

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> DOMAIN

<222> (1)..(41)

<223> Domaine HLH de TAL-1 (hélice 1-boucle-hélice-2)

<400> 1

Gln	Gln	Asn	Val	Asn	Gly	Ala	Phe	Ala	Glu	Leu	Arg	Lys	Leu	Ile	Pro
1				5					10					15	

Thr	His	Pro	Pro	Asp	Lys	Lys	Leu	Ser	Lys	Asn	Glu	Ile	Leu	Arg	Leu
		20						25						30	

Ala	Met	Lys	Tyr	Ile	Asn	Phe	Leu	Ala
		35					40	

<210> 2

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> DOMAIN

<222> (1)..(28)

<223> Domaine composé de la région basique et de l'hélice 1 du domaine HLH de TAL-1

<400> 2

Val	Arg	Arg	Ile	Phe	Thr	Asn	Ser	Arg	Glu	Arg	Trp	Arg	Gln	Gln	Asn
1				5					10					15	

Val Asn Gly Ala Phe Ala Glu Leu Arg Lys Leu Ile

20

25

<210> 3  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (1)..(26)  
 <223> Domaine composé de la boucle et de l'hélice 2 du domaine HLH de T  
 AL-1

<400> 3

Pro Thr His Pro Pro Asp Lys Lys Leu Ser Lys Asn Glu Ile Leu Arg  
 1                      5                      10                      15

Leu Ala Met Lys Tyr Ile Asn Phe Leu Ala  
                     20                      25

<210> 4  
 <400> 4  
 000

<210> 5  
 <400> 5  
 000

<210> 6  
 <212> PRT  
 <213> unidentified

<220>  
 <221> PEPTIDE  
 <222> (1)..(17)  
 <223> SynB4

<400> 6

Ala Trp Ser Phe Arg Val Ser Tyr Arg Gly Ile Ser Tyr Arg Arg Ser  
 1                      5                      10                      15

Arg

<210> 7  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> unidentified

<220>

<221> PEPTIDE  
<222> (1)..(10)  
<223> SynB3

<400> 7

Arg	Arg	Leu	Ser	Tyr	Ser	Arg	Arg	Arg	Phe
1				5					10

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		35713/FR
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0400964
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)		
INHIBITEURS DE L'ANGIOGENESE, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES LIEES A UNE DEREGULATION DE L'ANGIOGENESE		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
SYNT:EM Allée Charles Babbage Parc Scientifique Georges Besse F-30900 NIMES France		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<b>1</b>	<b>Nom</b>	MATHIEU
	<b>Prénoms</b>	Danièle
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	81 boulevard de la Lironde
	<b>Code postal et ville</b>	3 4 9 8 0 MONTFERRIER-SUR-LEZ
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		
<b>2</b>	<b>Nom</b>	TEMSAMANI
	<b>Prénoms</b>	Jamal
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	370 rue Etienne Ozi
	<b>Code postal et ville</b>	3 0 9 0 0 NIMES
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		
<b>3</b>	<b>Nom</b>	KACZOREK
	<b>Prénoms</b>	Michel
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	81 boulevard de la Lironde
	<b>Code postal et ville</b>	3 4 9 8 0 MONTFERRIER-SUR-LEZ
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		
Le 17/02/2004		
BRESSE Pierre 921038		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

